

103

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame ARTAUD née PATHIER Martine Denise
née le 12 mars 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

Du traitement par le 4216S
des vasculopathies cérébrales
chez le vieillard hypertendu
et athéroscléreux

Président: M. Buge, professeur

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame ARTAUD née PATHIER Martine Denise
née le 12 mars 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

Du traitement par le 4216S
des vasculopathies cérébrales
chez le vieillard hypertendu
et athéroscléreux

Président: M. Buge, professeur

RECHTS DE MEDICINE DE PARIS 1800

1800

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

Par M. le Docteur

de

Alfred AUBRY, ancien élève de l'École de Médecine de Paris

présentée à l'Université de Paris



Le 15 Mars 1800

De l'importance par le 42102
des sympathies cérébrales
chez le végétal hypogée
et arborescentes

Président: M. Buge, professeur

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

	Pages
I - La vieillesse _____	1
II - Cadre de notre étude _____	4
III - Choix des malades traités _____	5
IV - Raisons du choix du 4216 S _____	6

RAPPEL DES PROPRIETES DU 4216 S

I - Etude chimique _____	8
II - Toxicité _____	9
III - Pharmacologie _____	10
- Pipratécol _____	10
- Raubasine _____	12
- Association _____	15
IV - Pharmacodynamie en clinique humaine _____	17
V - Tolérance humaine _____	18

PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL

- Nombre, répartition des malades _____	19
- Conduite du traitement _____	20
- Critères d'activité _____	20

LES OBSERVATIONS

- Succession des observations _____	22
- Tableau synthétique _____	

RESULTATS

- Globaux _____	49
- Analyse _____	50

TOLERANCE _____ 53

CONCLUSIONS _____ 54

BIBLIOGRAPHIE _____ 56

A MES PARENTS

A MON MARI

A MON FILS

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur BUGE

qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre re-
connaissance.

A NOS MAITRES.

- Professeur Y. BOUVRAIN
- Professeur J. BERNARD
- Professeur agrégé J. VILLIAUMEY
- Docteur H. MOULONGUET

A Monsieur le Docteur N GUYEN DUC HAI
Médecin, Chef de service à l'hôpital René Muret
qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

Aux Infirmières qui nous ont apporté leur aide durant notre travail hospitalier.

A Madame le Docteur KOPILOFF, ophtalmologue,
dont le concours nous a été précieux.

INTRODUCTION

La vieillesse est actuellement un sujet de préoccupation croissante.

Notre étude portant sur le traitement des vasculopathies cérébrales chez les sujets âgés par une substance vasculotrope le 4216 S*, nous résumerons dans un premier paragraphe le problème du troisième âge pris dans son ensemble, puis nous exposerons les problèmes particuliers du service dit de "chroniques" où a été réalisé notre travail.

Dans un troisième paragraphe nous ferons un rappel de la pathologie cérébrovasculaire du vieillard et nous citerons les raisons du choix du 4216 S avant d'en faire l'étude détaillée.

I - LA VIEILLESSE

"Un processus progressif de changements défavorables, ordinairement lié au passage du temps, devenant apparent après la maturité et aboutissant invariablement à la mort".

Telle est la définition de Lansing, un gérontologue américain.

Le vieillissement démographique en France est un des plus importants du monde.

La Gérontologie, science qui envisage tous les aspects de la vieillesse, et la Gériâtrie, discipline médicale, ont vu le jour en France aux alentours de 1960.

- Aspects socio-économiques

Le troisième âge débute par définition à 65 ans, âge à l'heure actuelle de la retraite.

Les sujets de plus de 65 ans représentent 13,4 % de la population et 17,8 % ont plus de 60 ans (recensement de 1968).

*Spécialisé sous le nom d'Hydrosarpan 711

Ainsi près de sept millions de sujets ont plus de 65 ans, dont plus de quatre millions de femmes.

Le retentissement socio-économique est évidemment très important. Une politique de la vieillesse se précise et des efforts importants devraient être faits pour le développement de centres gériatriques et pour l'encadrement des personnes âgées.

Dans ce sens, Grenoble peut être citée comme modèle de gérontologie sociale.

- Les Causes du vieillissement démographique

Elles sont principalement au nombre de deux :

D'une part, "une réduction importante et soutenue de la natalité ", d'autre part, une augmentation de la longévité moyenne (71 ans pour les hommes, 77 ans pour les femmes).

Si l'espérance de vie à la naissance a augmenté de 20 ans depuis 1900, l'espérance de vie à 60 ans n'a augmenté que de 3 ans. Le terme de la vie humaine n'a pas changé malgré les progrès, mais le vieillissement normal et pathologique a pu être précisé sans pour autant être totalement explicité.

- Le vieillissement différentiel étudié principalement par F. BOURLIERE, met en évidence les dysharmonies existant chez des sujets du même âge, la sénescence commençant plus ou moins tôt selon les organes et selon les individus.

- L'étude de la biologie du vieillissement normal après un espoir en une immortalité cellulaire (expérience de CARREL au début du siècle) a mis en évidence une notion essentielle : celle de la diminution du nombre de cellules métaboliquement actives de l'organisme.

Les causes en seraient une perturbation de la synthèse protéique des cellules non renouvelables, et l'existence d'une limite génétique de la possibilité de reproduction des cellules renouvelables (travaux de F. BOURLIERE).

- Les conséquences physiologiques sont une diminution de l'activité fonctionnelle des différents organes et une diminution de l'adaptation aux stimuli extérieurs.

Outre ces facteurs intrinsèques génétiques, le vieillissement est influencé par des facteurs extrinsèques, écologiques et pathologiques.

Les recherches actuelles s'orientent vers ces derniers, causes de surmortalité et qui peuvent être prévenus ou traités.

- La pathologie du vieillard se surajoute au vieillissement physiologique, la limite entre les deux est le plus souvent indéfinissable. Elle est par ailleurs, dans bien des cas, le prolongement de la pathologie adulte, mais elle se distingue par l'atteinte simultanée de plusieurs organes ou fonctions.

Les signes cliniques sont alors modifiés :

- soit larvés, par exemple : découverte électrocardiographique d'un infarctus myocardique lors d'une hémiplégie, d'une insuffisance cardiaque ou d'une symptomatologie douloureuse abdominale.
- soit au contraire amplifiés : signe de détresse respiratoire pour une infection qui serait banale chez l'adulte.

Ainsi le thérapeute ne doit pas avoir une attitude passive, mettant les manifestations pathologiques sur le compte de la sénescence, mais au contraire, faire la preuve du processus pathologique et le traiter.

Le traitement sera adapté au terrain particulier du vieillard. Mise en oeuvre rapide après les examens complémentaires qui ne devront pas être traumatisants mais déceler une association latente cliniquement et préciser les fonctions d'excrétion permettant d'ajuster les doses médicamenteuses.

Dès que l'autonomie du sujet est mise en jeu, les soins de nursing et la rééducation compléteront le traitement.

- Le psychisme du vieillard

Le sujet âgé est plus ou moins inconsciemment mis en marge de la société. La mise à la retraite établit une cassure dans sa vie.

La désinsertion du milieu familial pour une maison de retraite ou un hospice est dans l'ensemble très mal vécue ; ceci peut s'expliquer par la réputation peu agréable de tels établissements et par ailleurs, par le refus du changement.

Le vieillard ne s'adapte pas à l'évolution du monde extérieur, il vit de ses souvenirs, lie difficilement de nouvelles relations et se détourne du présent.

II - CADRE DE NOTRE ETUDE

Notre étude s'est effectuée dans un hôpital dit " de chroniques ", où l'âge des malades s'échelonne entre 55 et 90 ans, avec une proportion importante de sujets entre 70 et 85 ans.

Hôpital récent, il dispose d'installations agréables pour les malades ce qui est un facteur psychologique important.

Le centre de kinésithérapie tient une place prépondérante, complété par l'ergothérapie.

Réservé de fait, aux personnes âgées, l'équipe soignante est particulièrement entraînée aux problèmes de nursing, de rééducation fonctionnelle, et à la prise en charge des malades les plus isolés.

Au sortir d'une affection aiguë, le sujet âgé a besoin d'un soutien psychologique qui lui permettra de lutter, la coopération du sujet est essentielle.

Le but de l'équipe soignante est d'insérer le malade dans la vie collective du service, ce qui sera un premier pas vers sa sortie, soit chez lui, soit dans sa famille, soit en maison de retraite.

La rééducation quasi journalière, au lit du malade, puis en salle de kinésithérapie, lui donne le plus rapidement possible une certaine autonomie. L'ergothérapie lui donne ensuite une activité et lui permet des contacts avec d'autres malades.

La prévention de nouvelles affections est essentielle ; prescriptions diététiques, médicamenteuses et kinésithérapiques sont mises en oeuvre dans ce but, et leur traitement si elles surviennent sera adapté au terrain.

III - CHOIX DES MALADES TRAITES

Parallèlement à l'augmentation de la longévité, les maladies vasculaires et principalement cérébrales prennent une importance de plus en plus grande.

L'athérosclérose cérébrale se place au 3ème rang des causes de mortalité et son incidence sur la morbidité est énorme.

L'hypertension artérielle joue un rôle déterminant sur les accidents vasculaires cérébraux, tant hémorragiques (45 à 60 % avec H T A), qu'accidents ischémiques.

L'hypertension artérielle multiplie par cinq le risque d'accident vasculaire de l'athérosclérose.

La Pathologie cérébrovasculaire s'étage du simple affaiblissement intellectuel à l'ictus.

Le tableau suivant détaille les manifestations qui ont été l'objet de notre étude.

① - Symptomatologie de l'angio-sclérose cérébrale diffuse

● Troubles psychiques

- déficit intellectuel avec bradypsychie, diminution de la concentration, de l'attention, du jugement, amnésie, fatigabilité.
- troubles de la sphère thymoaffective
labilité émotionnelle, sensiblerie, irritabilité, agressivité, vécu pénible de l'infirmité, états dépressifs.
- troubles du comportement
conduite de démission, perte de l'élan vital, désadaptation familiale et sociale.

● Troubles neuro sensoriels

- acouphènes
- vertiges
- presbyacousies
- baisse de l'acuité visuelle, mouches volantes.

② - Pathologie organique

● Troubles transitoires

- par ischémie rapidement compensée, véritables signes d'alarme
- éclipses
 - syndromes vertigineux
 - troubles sensitifs ou moteurs transitoires.

● Accidents vasculaires cérébraux majeurs

- hémiplégie
 - aphasie
- par hémorragie ou ramollissement ; en fait notre travail a porté plus sur les séquelles que sur la phase aiguë.

● Séquelles des A V C

- troubles du langage
- séquelles motrices
- troubles sphinctériens

③ - Aggravation d'un seul tenant de l'angiosclérose

- Syndromes lacunaires, pseudobulbaires
- Démence artériopathique

IV - RAISONS DU CHOIX DU 4216 S

Devant l'ampleur des manifestations des vasculopathies cérébrales et leur retentissement médico-social, toute thérapeutique susceptible d'améliorer ou de prévenir de tels troubles est la bienvenue. Une telle demande explique par ailleurs le nombre croissant de médications vasculotropes.

Nous avons choisi le 4216 S qui n'en est plus au stade expérimental mais qui, au contraire, a déjà fait ses preuves.

De nombreuses expérimentations ont prouvé sa bonne tolérance et son activité, activité objectivée par des mesures de débit sanguin cérébral et des rhéoencéphalogrammes.

Nous avons voulu faire une étude globale de l'activité du 4216 S dans les vasculopathies cérébrales, en confrontant les résultats cliniques et para-cliniques aux impressions de l'équipe soignante. Notre but étant de faciliter la réadaptation du sujet âgé au milieu ambiant et de prévenir toute aggravation.

PROPRIÉTÉS DU 4216 S

RAPPEL DES PROPRIÉTÉS DU 4216 S

I - ETUDE CHIMIQUE

Le 4216 S résulte de l'association de pipratécol et de raubasine.

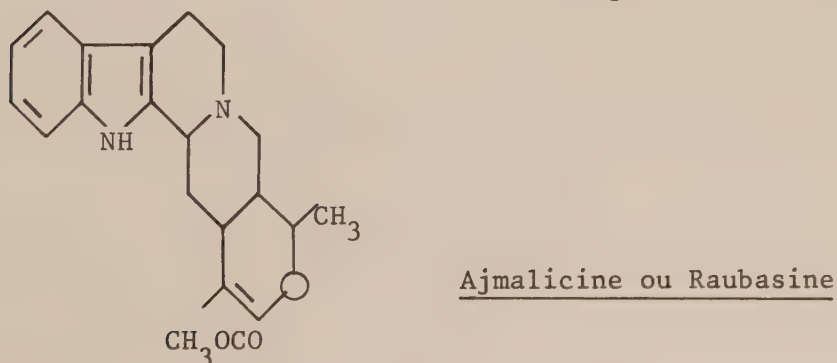
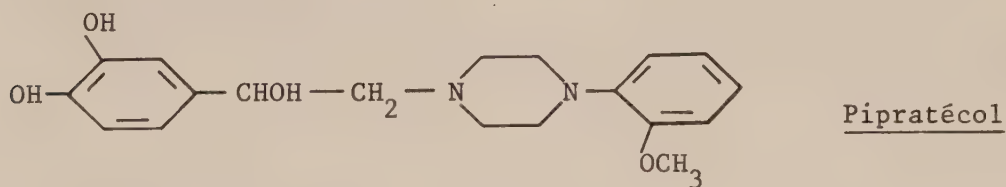
Le pipratécol (711 SE) molécule originale de synthèse répond à la formule (0. méthoxyphényl-4'-pipérazinyl-1')-2-(dihydroxy-3"-4"-phényl)-1 éthanol-1.

Sa formule brute est C₁₉ H₂₄ N₂ O₄ et son poids moléculaire est 453,362.

La raubasine alcaloïde extrait de Rauwolfia a été isolée par SIDIQUI sous le nom d'ajmalicine.

Sa formule brute est C₂₁ H₂₄ N₂ O₃ et son poids moléculaire 352,42.

Formules développées



II - ETUDE DE LA TOXICITE

- Toxicité aiguë

du pipratécol :

La DL 50 chez la souris est :

par voie IV de 80 mg/kg
par voie intrapéritonéale de 156 mg/kg
par voie buccale de 547 mg/kg

La DL 50 chez le rat est :

par voie buccale 1100 mg/kg

de la Raubasine

La DL 50 chez la souris est

de 165 mg/kg IP
de 25 mg/kg IV
de 450 mg/kg per os

- Toxicité chronique

L'administration pendant 6 semaines à différents lots de rats, de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg/Kg n'a pas déterminé de modifications, par rapport à un lot témoin, des paramètres pondéraux, hématologiques, rénaux, hépatiques, ni de modifications histologiques.

- Très bonne tolérance

les doses thérapeutiques maximum étant de 0,5 mg/Kg per os.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

La pharmacologie du 4216 S se confond avec celle de ses deux constituants si ce n'est qu'il existe une potentialisation réciproque de leurs propriétés.

Nous rappellerons donc les propriétés de chacun des constituants puis de leur association.

- l'étude a été centrée sur le système cardio-vasculaire, le système nerveux central et végétatif.
- le pipratécol, la raubasine, leur association sont étudiés suivant les mêmes techniques.

Expérimentations faites sur le chien anesthésié au chloralose, méthode de Fick

Etudes de M. LAUBIE et JC. LE DOUAREC (4).

1 - Etude pharmacologique du Pipratécol (711 SE)

● Système cardio vasculaire

- injection en IV du 711 SE à la dose de 100 $\mu\text{g/kg}$

○ Métabolisme général et respiration

peu de modifications de la fréquence respiratoire et de la ventilation

ni le quotient respiratoire, ni la consommation en O_2 et la production de C O_2 ne sont modifiés.

Il n'y a pas de changement dans la différence artério veineuse en O_2 et C O_2 .

○ Effets systémiques

- le débit cardiaque est peu modifié
- les pressions artérielles systolique et diastolique sont abaissées
baisse de la pression artérielle moyenne
- fréquence cardiaque non modifiée
- la résistance périphérique totale est abaissée de 25 %.

○ Système vasculaire périphérique

- le débit fémoral est augmenté d'une manière significative

↑ 30 % à la 2e mn

↑ 25 % à la 10e mn

0 % à la 30e mn

Le débit fémoral a également été étudié après une prise orale (2mg/kg), au bout de 15 mn on note une augmentation de 25 à 30 %, l'effet se poursuivant pendant 1 heure.

Le pipratécol est donc absorbé de façon satisfaisante.

- la saturation du sang veineux en O₂ augmente parallèlement à l'augmentation du débit.
- la résistance vasculaire de la patte est abaissée de façon plus nette encore

↓ 50 % à la 2e mn

↓ 40 % à la 10e mn

○ On ne note pas d'action sur le débit coronaire et cérébral.

○ Action sur le système nerveux autonome et les médiateurs chimiques (chien anesthésié et l'adrénaline)

Les doses administrées ont été :

- en perfusion 10 à 50 µg/kg/mn pd 10 mn
- en IV 1 à 3 mg/kg
- en intra duodéal 2 mg/kg

On note dans ces différentes conditions :

- une inversion des effets hypertensifs de l'adrénaline
- une diminution des effets de la noradrénaline
- une suppression des effets nicotiques du D.M.P.P.
- pas de modifications des effets de l'isoprénaline
ni de l'acétylcholine
- pas de modifications des effets hypertenseurs de l'occlusion des carotides communes.

○ Action sur la transmission sympathique

- a plus particulièrement été étudié (rat et chat)
- le 711 SE s'oppose à l'hypertension éserinique chez le chat
- pas de modifications à la contraction de la membrane nictitante du chat par excitation du sympathique cervical

Le 711 SE n'a pas d'action sur la transmission sympathique.

- Action sur les centres cardio vasculaires: se manifeste par une inhibition de l'excitabilité des structures sympathiques hypothalamiques et bulbaires.
- Système nerveux central à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques, le 711 SE a une action dépressive globale et un effet relaxant musculaire (les réflexes sont conservés).
 - Epreuves :
 - diminution de l'activité spontanée du rat
 - méthode des faisceaux croisés chez la souris
 - EEG chez le lapin, ondes lentes dans la formation réticulée
 - pas d'action psychotrope particulière.
- Système nerveux végétatif
 - In vitro sur organes isolés le 711 SE a une activité d'antagoniste de l'adrénaline et de l'histamine
 - In vivo spécificité encore plus nette

En résumé les actions principales sont :

- une augmentation du débit fémoral avec diminution des résistances vasculaires après injection chez le chien en IV ou per os.
- une nette action adrénolytique, noradrénolytique et antihistaminique.

La marge thérapeutique est excellente :

ex. chez le rat
 dose active PO 2 mg/kg sur le secteur cardio vasculaire
 DL 50 PO 1100 mg/kg

2 - Etude pharmacologique de la Raubasine

De nombreuses expérimentations ont été faites principalement par G. Kroneberg et Achelis (5) et H. Schmitt (6).

Nous ferons donc un bref rappel des propriétés de la Raubasine, puis nous exposerons les résultats obtenus dans les mêmes conditions d'expérience que précédemment pour le pipratécol.

- ① ■ La Raubasine ou Ajmalicine possède une nette action adrénolytique et sympathicolytique.

exp. de Kroneberg : chez le chat anesthésié à des doses de 1 à 2 mg/kg en IM

○ Action sympatholytique

action centrale

- action dépressive sur les centres vasomoteurs.
- opposition aux effets hypertenseurs de l'occlusion des carotides communes.

action périphérique

- vasodilatation surtout artériolaire.

○ Action adrénolytique

- inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline
- diminution des effets hypertenseurs de la noradrénaline
- protection contre l'injection d'adrénaline (effet bloquant)

- ② ■ Etudes de la Raubasine chez le chien anesthésié, méthode de FICK
injection en IV à la dose de 1mg/kg

● Système cardio vasculaire

○ Métabolisme général et respiration

le débit respiratoire ne varie pratiquement pas, la fréquence respiratoire s'accélère cependant

Consommation en O₂, production de CO₂ et teneur en O₂ du sang artériel ne sont pas modifiées.

Alors que la teneur en O₂ du sang veineux est augmentée, entraînant une diminution de la différence artério veineuse.

○ Effets systémiques

On note une légère baisse de la PA diastolique

le rythme cardiaque est augmenté de 20 % chez le chien anesthésié

le travail du coeur est peu modifié

le débit cardiaque est fortement augmenté - 46 % -

alors que la résistance périphérique totale est très abaissée - 46 % -

O Système vasculaire périphérique

On note une élévation du débit fémoral de 25 % pendant 10 mn et une diminution de la **résistance** vasculaire fémorale.

Le sang veineux s'enrichit en O₂, la différence artério veineuse en O₂ diminue.

Le coefficient d'utilisation de l'oxygène diminue en conséquence.

■ Etudes de la Raubasine chez le chien éveillé faites par Dietmann

Les travaux confirment les résultats précédents d'une part et se rapprochent des conditions physiologiques d'autre part, le chien étant éveillé.

Après injection IV de 5 mg/kg on constate une action veineuse et une action artérielle de la Raubasine.

-Action veineuse par augmentation de la tonicité qui accroît le débit sanguin veineux.

-Action artérielle avec comme précédemment diminution des résistances vasculaires et accroissement des débits périphériques artériels.

Ces deux actions conjuguées entraînent l'augmentation du débit cardiaque (débit systolique surtout), mais, fait très important, il n'y a pas d'augmentation notable de la PA moyenne, ni de la fréquence cardiaque.

Mêmes résultats lors de la prise per os de la Raubasine.

En conclusion

la raubasine possède une action sympathicolytique majeure, elle inverse l'action hypertensive de l'adrénaline, diminue celle de la noradrénaline.

Son action est à la fois périphérique (vasodilatation vasculaire) et centrale ; modération des excitations des centres vasomoteurs ce qui se traduit par :

- une augmentation de débit périphérique artériel
- une diminution des résistances artérielles
- une augmentation du flux veineux et du tonus veineux

3 - Etude pharmacologique du 4216 S (association Raubasine - Pipratécol)

Sur le chien anesthésié avec les mêmes méthodes (Laubie et Le Douarec) lors de l'injection IV de 100 $\mu\text{g/kg}$ de Raubasine + 100 $\mu\text{g/kg}$ de 711 SE soit une dose 10 fois moins forte de raubasine.

○ On ne note pas de modification respiratoire mais une diminution de la différence artérioveineuse en oxygène par augmentation de la teneur du sang veineux.

○ Les effets systémiques

élévation du débit cardiaque

de 33 % à la 10e minute

de 50 % à la 30e minute

le 711 SE potentialise en intensité et en durée l'action de la Raubasine.

○ Dans le système vasculaire périphérique

- le débit veineux fémoral est très fortement augmenté. L'action est prolongée.

150 % à la 2e mn

100 % à la 10e mn

65 % à la 30e mn

- parallèlement à une augmentation en O_2 du sang veineux $\uparrow$ 68 %.

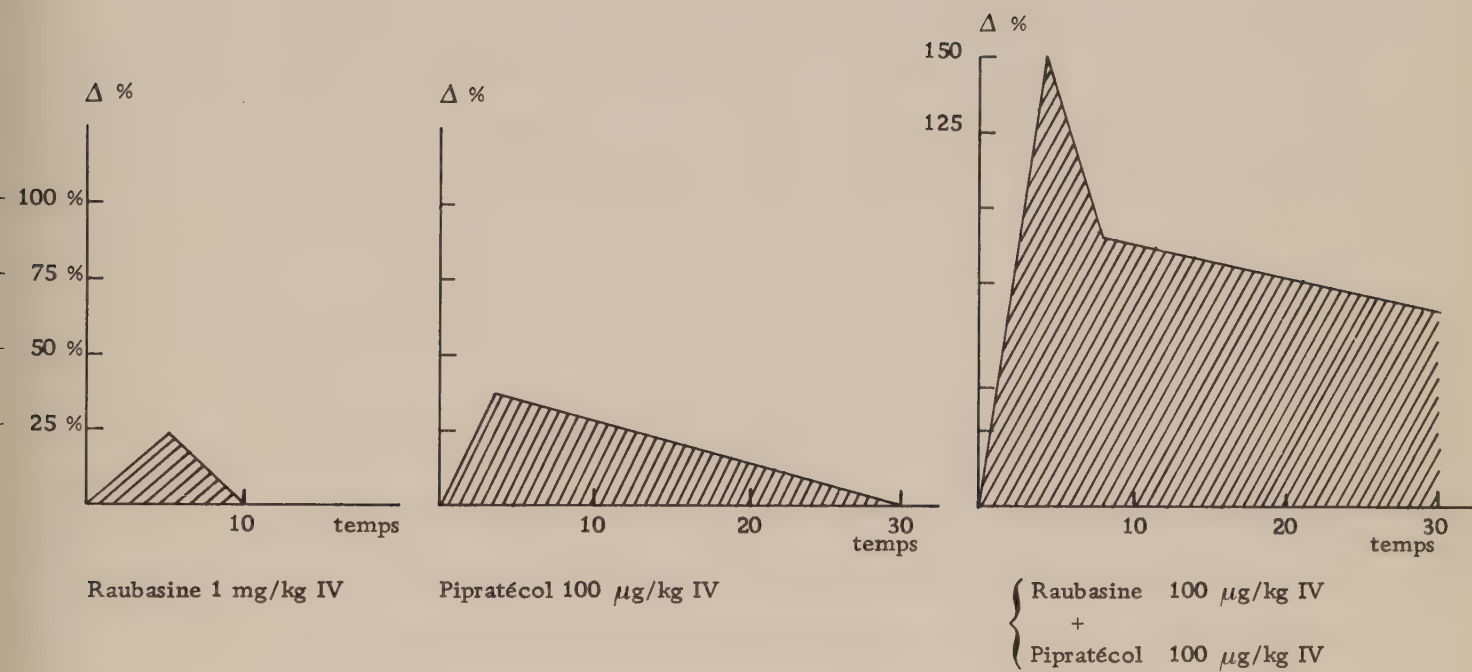
- la baisse de la résistance vasculaire est très marquée et prolongée

↓ 70 % à la 2e mn

↓ 60 % à la 10e mn

↓ 50 % à la 30e mn

Le graphique suivant montre dans quelles proportions le 711 SE et la Raubasine se potentialisent. →



Graphique I

Action sur le débit fémoral du chien anesthésié.

En conclusion

L'association Pipratécol (100 $\mu\text{g/Kg IV}$) et Raubasine (100 $\mu\text{g/Kg IV}$) possède les propriétés cardiovasculaires de chacun de ses constituants mais potentialisées tant en intensité qu'en durée :

Potentialisation de l'action de la Raubasine sur le débit cardiaque qui pour des doses 10 fois moins fortes (de Raubasine) est augmenté dans les mêmes proportions mais pour une durée 5 fois plus longue.

Potentialisation des deux constituants de leur action périphérique, sur le débit fémoral. Le débit est augmenté à la 10^e minute de 100 % au lieu de 25 % et pendant une durée plus longue, comme le visualise le graphique.

IV - ETUDES PHARMACO-DYNAMIQUES EN CLINIQUE HUMAINE

Nous résumerons deux méthodes étudiant le débit sanguin cérébral, l'une utilisant la clearance du Xénon 133, l'autre établissant un corollaire entre rhéoencéphalogramme et débit sanguin cérébral (DSC).

1 - Technique de la clearance du Xénon 133 injecté par voie carotidienne

Mesures comparatives du DSC, effectuées par Frèrebeau, Kuhner dans le service du Pr Gros, (n° 19) avant et après traitement par le 4216 S per os au cours d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (10 cas).

Le DSC était initialement abaissé par effondrement du débit dans la substance grise. L'augmentation moyenne globale était de 35 % après traitement, l'augmentation du débit dans la substance grise étant de 72 %.

Cette augmentation du DSC avec revascularisation de la substance grise. crée une situation hémodynamique favorable à une récupération clinique.

2 - Rhéoencéphalographie

Jacquinet et Devinoy (n° 20)

La rhéographie est l'étude des variations du passage d'un courant alternatif à haute fréquence (20 khz) entre 2 électrodes placées sur la peau le long d'un trajet artériel.

Dans le cas de la rhéoencéphalographie, les électrodes sont placées de façon symétrique de chaque côté de la tête et du cou, explorant ainsi la circulation carotidienne et hémisphérique.

Le passage du courant est favorisé par l'ondée sanguine, ce qui permet d'établir une relation entre le rhéogramme obtenu et le débit artériel situé entre les électrodes.

Des études faites en double aveugle, avant, pendant et après traitement montrent une amélioration significative du DSC après traitement par 4216 S par rapport au placebo.

V - TOLERANCE HUMAINE

Les résultats des examens biologiques étudiant les fonctions hépatiques, rénales et hématologiques n'ont pas été modifiés par le traitement.

Il n'y a pas eu d'accidents allergiques, ni cutanés.

- le 4216 S ne sera pas associé aux I.M.A.O.

Cette excellente tolérance prouvée par de nombreux experts, nous a invité à choisir le 4216 S.

PRÉSENTATION DE NOTRE TRAVAIL

Notre étude a porté sur 24 sujets hospitalisés dont les âges s'échelonnent entre 57 et 88 ans, avec une proportion plus importante dans les deux tranches d'âge suivantes :

70 - 79 ans → 11 sujets

80 - 89 ans → 10 sujets

L'expérimentation ayant surtout été faite dans le service des femmes, on note 23 sujets féminins, 1 masculin.

Le choix des malades s'est orienté suivant plusieurs critères :

- des critères positifs

- sujets porteurs de vasculopathies cérébrales
- ayant une TA élevée
- ainsi qu'une TACR élevée

- des critères négatifs

- sujets non grabataires
- affection pas trop évoluée
- traitement en dehors de l'accès aigu

○ Nous pouvons répartir les malades suivant les troubles prédominants :

- troubles psychiques

13 malades (obs 1-5-6-7-8-11-14-16-17-18-19-22-23)
dont 4 ont un FO altéré (obs 7-11-18-19)

- troubles neuro-sensoriels

2 cas avec FO altéré (obs 2-9)

- troubles transitoires

3 cas avec FO altéré (obs 10-13-20)

- séquelles d'accidents vasculaires aigus

3 cas (obs 3-12-21)

dont 2 avec FO altéré (obs 3-21)

- aggravation d'un seul tenant de l'angiosclérose

2 cas (obs 4-15)

dont 1 cas avec FO altéré (obs 15)

- HTA (où l'on espère un effet protecteur)

1 cas avec FO altéré (obs 24)

○ Nos critères d'hypertension artérielle ont été, lors de prises itératives, une TA humérale ayant

soit une maxima $\geq$ 16 cmHg

soit une minima $\geq$ 9 cmHg

ou à défaut des antécédents vérifiés d'hypertension artérielle.

- la TACR était en principe $>$ à 30, exception faite de deux malades ayant une TACR à 28.

○ Le traitement en lui-même a toujours été entrepris après un "intervalle libre" de 8 jours sans thérapeutique.

Le 4216 S de formule unitaire :

Raubasine 5 mg

Pipratécol 5 mg

par comprimé dragéifié

a été administré par voie orale à des doses de 4 à 6 comprimés par jour avec 2 comprimés par prise.

Le traitement s'est étagé entre 1 et 4 mois

1 mois $\rightarrow$ 1 cas

2 mois $\rightarrow$ 8 cas

2 mois 1/2 $\rightarrow$ 3 cas

3 mois $\rightarrow$ 5 cas

4 mois $\rightarrow$ 1 cas

avec 6 interruptions dont les causes seront analysées au chapitre des résultats.

Les associations thérapeutiques sont tolérées excepté avec les vasodilatateurs, les hypotenseurs, les coronarodilatateurs et les I.M.A.O.

La tolérance du 4216 S a particulièrement été étudiée sur le plan neurologique et digestif.

○ Les critères d'activité furent essentiellement d'ordre clinique

- examens neurologiques et cardio-vasculaires répétés

- étude du comportement, et du psychisme

- surveillance tensionnelle

○ Les examens paracliniques faits avant et après traitement sont d'ordre ophtalmologique :

étude du FO et de la TACR

surtout les confrontations entre médecins, infirmières et kinésithérapeutes très fréquentes ont permis de juger de l'évolution dans son ensemble sous traitement et même après arrêt du traitement.

**SUCCESSION
DES OBSERVATIONS**

OBSERVATION N° 1

Madame Jeanne D... - 83 ans

Diagnostic actuel : Athérosclérose banale, légère altération des facultés intellectuelles, tendance hypocondriaque.

Examens neurologiques et cardiovasculaires normaux.

Antécédents : Hospitalisée pour altération de l'état général par malnutrition, il y a 25 ans intervention pour tumeur du colon gauche.

Insuffisance hépatique.

Traitement : 4216 S 4 comprimés par jour pendant 3 mois associé à du sonéryl, valium et phosphalugel.

TA et TACR

:

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 14/7 \quad \text{Pouls } 90 \\ \text{TACR } 35 \quad \text{FO : artériosclérose banale.} \end{array} \right.$

J 90 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 16/9 \quad \text{Pouls } 90 \\ \text{TACR } 28 \quad \text{FO : sans changement.} \end{array} \right.$

Tolérance : Excellente.

Résultats : Excellents.
Amélioration de l'intellect, malade plus sociable, diminution des préoccupations hypocondriaques, nette diminution de la TACR après 3 mois de traitement sans diminution de la TA.

OBSERVATION N° 2

Madame Jeanne L... - 83 ans

Diagnostic actuel : La malade se plaint de vertiges et d'hypoacousie à gauche, examen neurologique normal, l'audiogramme montre une chute dans les aigus à gauche.

Terrain dépressif - légère amnésie.

Antécédents : Tentative d'autolyse en 1961.
Cholécystectomie 1937, prolapsus 1964, tuberculose pulmonaire 1950.

Traitement : 4216 S 4 comprimés par jour pendant 2 mois associé à sécobarbital, dycholium.

TA et TACR

:

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/9 \quad \text{Pouls } 75 \\ \text{TACR } 40 \end{array} \right.$ FO : artériosclérose, une tache de capillarose dans la région maculaire gauche.

J 60 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 13/7 \quad \text{Pouls } 75 \\ \text{TACR } 40 \end{array} \right.$ FO : papilles normales, artères fines scléreuses.
Veines normales.
Maculae normales.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons. Sous traitement, on note une diminution des vertiges et des plaintes hypocondriaques. La malade s'est nettement améliorée en ergothérapie dans ses rapports avec les autres. TACR inchangée mais amélioration du fond d'oeil très nette.

OBSERVATIONS N° 3

Madame Simone G... - 57 ans

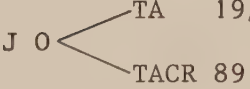
Diagnostic actuel : Hémiplégie gauche à la phase spasmodique, signes cérébelleux d'atteinte gauche, origine supposée athérosclérose, syndrome dépressif évoluant depuis 6 ans.

HTA depuis l'âge de 40 ans.

Antécédents : Hystérectomie pour fibrome en 1952.

Traitement : 4216 S 4 comprimés par jour pendant 3 mois associé à un régime sans sel.

TA et TACR

:
J 0 
TA 19/12 Pouls 88
TACR 89 FO : papilles normales, artères filiformes décolorées certaines doublées d'une gaine blanche.
Signe du croisement bilatéral à D vaisseaux choroïdes très visibles.

J 90 
TA 20/10 Pouls 90
TACR 74 FO : identique mais artères moins rétrécies.

Tolérance : Bonne.
A noter le premier jour du traitement, malaise avec pâleur et sueurs après 2 comprimés ; ensuite bonne tolérance après une posologie progressive.

Résultats

: Excellents.

Le traitement a dans un premier temps facilité la coopération en kinésithérapie chez cette malade craintive au départ, puis la récupération de la force musculaire s'est accompagnée de nets progrès en mécanothérapie (marche seule 2 x 500 m et monte 2 étages).

Légère amélioration du FO et diminution de la TACR.

OBSERVATION N° 4

Madame Georgette C... - 69 ans

Diagnostic actuel : Répétition de crises de confusion mentale sur un terrain éthyl et athéromateux. Entre les crises comportement normal, amnésie de la crise, examen neurologique normal.

Antécédents : Psoriasis cutané - antécédents d'HTA (maxima 23).

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 3 mois associé aux vitamines B1-B6, absence d'alcool évidemment.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/9 \quad \text{Pouls } 84 \\ \text{TACR } 28 \quad \text{FO : papilles nettes} \end{array} \right.$

J 90 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/9 \quad \text{Pouls } 80 \\ \text{TACR } 28 \quad \text{FO : normal} \end{array} \right.$

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Disparition des crises de confusion mentale depuis le début du traitement. La malade qui était un peu désorientée est maintenant intégrée dans le service et elle y a même pris des responsabilités.

OBSERVATION N° 5

Madame Lucie L... - 83 ans

- Diagnostic actuel : Troubles psychiques importants:
syndrome dépressif, délire de persécution, de culpabilité, désorientation temporo-spatiale, amnésie importante.
- Antécédents : Rein gauche muet à l'UIV en 1970.
- Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour
associé à tofranil 10 mg, glifanan, calcium.
- Tolérance : Excellente.
- Résultats : Traitement interrompu 1 mois après le début. Malade transférée en chirurgie pour une fracture du col du fémur gauche.

OBSERVATION N° 6

Madame Marie C... - 85 ans

Diagnostic actuel : Hospitalisée à la suite d'un angiospasme avec épisode de confusion mentale, actuellement légère désorientation temporo-spatiale.

Antécédent : Insuffisance cardiaque gauche.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour
associé à valium 5 mg.

TA et TACR :
J 0  TA 18/10
TACR 52 FO : artériosclérose
capillarose disséminée.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Malade décédée à la suite d'un ictus, 3 semaines après le début du traitement.

OBSERVATION N° 7

Madame Célestine T... - 80 ans

Diagnostic actuel : Malade en bon état général, ayant une hypertension artérielle importante à son arrivée dans le service et une amnésie de fixation, léger déficit intellectuel.

Antécédents : Tuberculose pulmonaire en 1954.
Ulcère de jambe en 1970 cicatrisé.
Polyarthrite chronique évolutive avec déformation importante des mains et hallus valgus des deux pieds.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 3 mois associé à un régime sans sel.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15,5/7 \quad \text{Pouls } 76 \\ \text{TACR } 40 \quad \text{FO : amorce de signe de croisement, rétinite hypertensive 1er stade.} \end{array} \right.$

J 90 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 18/10 \quad \text{Pouls } 80 \\ \text{TACR } 55 \quad \text{FO : inchangé.} \end{array} \right.$

à noter en cours de traitement une poussée tensionnelle calmée par le repos.

Tolérance : Bonne par ailleurs.

Résultats : Nuls.
Dans l'ensemble on ne note aucune amélioration.

OBSERVATION N° 8

Madame Alice B... - 85 ans

Diagnostic actuel : Hypertension artérielle importante, angiosclérose cérébrale diffuse, associées à une artérite des membres inférieurs ayant nécessité l'amputation du membre inférieur droit au tiers supérieur, en juin 1970. Paresthésies du membre absent, cicatrisation difficile du moignon.

Traitement : 4216 S 6 comprimés pendant 4 mois associé à de l'hémoclar après une baisse et un arrêt de la pindione, régime sans sel, voire diurétique.

TA et TACR : Après un intervalle libre sans vasodilatateurs et sans hydergine, on a noté au début du traitement par le 4216 S une poussée tensionnelle, habituelle chez cette malade, nécessitant un traitement diurétique.

J 0 $\left\{ \begin{array}{ll} \text{TA} & 16/7 \\ \text{TACR} & 32 \end{array} \right.$ Pouls 78
FO à G : papille normale, artériosclérose.

J 120 $\left\{ \begin{array}{ll} \text{TA} & 14/9 \\ \text{TACR} & 35 \end{array} \right.$ Pouls 72
FO à G en plus à 9 h près de la papille zone exsudative suivant le trajet d'un vaisseau.

Tolérance : Bonne.

Résultats : Médiocres.
Disparition des paresthésies et une bonne cicatrisation du moignon, le FO n'a pas été protégé.

OBSERVATION N° 9

Madame Léontine C... - 80 ans

Diagnostic actuel : Affaiblissement psychique sénile, vertiges et acouphènes, associé à un syndrome de Parkinson.

Antécédents : Ostéoporose.
Fracture du col du fémur droit en 67 (marche avec une canne).

Traitement : 4216 S 4 comprimés par jour pendant 3 mois
associé à artane, atrium, sonéryl, théralène et la-
silix.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/8 \quad \text{Pouls } 86 \\ \text{TACR } 40 \quad \text{FO : artériosclérose, artères très} \\ \quad \quad \quad \text{rétrécies et à D amorce} \\ \quad \quad \quad \text{d'un exsudat à 7 h.} \end{array} \right.$

J 90 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 13 \frac{1}{2} / 9 \quad \text{Pouls } 80 \\ \text{TACR } 40 \quad \text{FO : artériosclérose, mais il} \\ \quad \quad \quad \text{n'y a plus d'exsudat.} \end{array} \right.$

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons
Diminution des vertiges et des acouphènes, amélioration nette du FO et meilleures relations avec l'entourage.

OBSERVATION N° 10

Madame Jeanne C... - 72 ans

Diagnostic actuel : Hospitalisée à la suite d'une chute chez elle sans perte de connaissance, hémiplégie gauche en 1969 ayant régressé, il persiste cependant une impotence fonctionnelle des membres inférieurs (marche si on la soutient), réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés, polycinétiques, pas de Babinski.

Malade hostile et peu coopérante.

Antécédents : Insuffisance cardiaque.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 2 mois associé à tofranil 10 mg.

TA et TACR

:
J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 17/10 \quad \text{Pouls } 98 \\ \text{TACR } 81 \end{array} \right.$ FO : rétinite hypertensive 2ème stade hémorragie à D.

J 60 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 19/11 \quad \text{Pouls } 90 \\ \text{TACR } \underline{64} \end{array} \right.$ FO : veines dilatées, artères rétrécies, nombreux exsudats, capillarose maculaire.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Coopération améliorée, nets progrès en kinésithérapie, va en salle à manger (3 fois 500 m par jour), mais part en maison de retraite sans regret.
FO amélioré légèrement, TACR diminuée sans baisse de la TA.

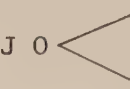
OBSERVATION N° 11

Madame Béatrice G... - 78 ans

Diagnostic actuel : Angiosclérose cérébrale diffuse avec troubles psychiques et désorientation temporo-spatiale.
Hypertension artérielle connue depuis quelques années.

Antécédents : Ulcères variqueux surtout à la cheville gauche.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 2 mois.

TA et TACR :
J 0  TA 17/8 90
TACR 52 FO : rétinite avec nombreux exsudats.
Artères rétrécies.

Tolérance : Bonne.

Résultats : Interruption du traitement au bout de 2 mois pour une poussée tensionnelle à 25/15 nécessitant une thérapeutique hypotensive.

OBSERVATION N° 12

Madame Léonie L... - 73 ans

Diagnostic actuel : Séquelles hémiplégie droite spasmodique, aphasie (Babinski à droite) associées à un syndrome parkinsonien, pas de troubles psychiques si ce n'est un vécu pénible de son infirmité et des revendications thérapeutiques sans cesse. Ne marche pas seule.

Antécédents : Hypertendue de longue date.
Encéphalite en 1917.

Traitement : 4216 S 6 comprimés pendant 10 semaines
associé à artane.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 17/10 \quad \text{Pouls } 80 \\ \text{TACR } 35 \quad \text{FO : artériosclérose.} \end{array} \right.$

J 75 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 16/8 \\ \text{TACR } 52 \quad \text{FO : artériosclérose.} \end{array} \right.$

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Bonne récupération en kinésithérapie, marche avec une canne, va en salle à manger, peu de modifications de l'aphasie. Psychisme amélioré. TACR augmentée.

OBSERVATION N° 13

Madame Maria F... - 84 ans

Diagnostic actuel : Hospitalisée pour malaise avec perte de connaissance sans séquelles neurologiques.
Hypertension artérielle modérée évoluant depuis 2 ans.

Affection associée: Insuffisance ventriculaire gauche.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour atteints progressivement pendant 10 semaines.
associé à 1 comprimé d'aldactone jours impairs et régime sans sel.

TA et TACR :

J 0	TA 17/8	Pouls 80	FO : papilles normales, artères fines scléreuses, veines dilatées, quelques signes du croisement.
	TACR 40		
J 75	TA 18/11	Pouls 90	FO : inchangé.
	TACR 56		

Tolérance : Excellente.

Résultats : Nuls.
Pas de modifications cliniques.
TACR augmentée parallèlement à la TA.

OBSERVATION N° 14

Madame Eugénie B... - 79 ans

Diagnostic actuel : Troubles psychiques importants (amnésie, désorientation temporo-spatiale), dysarthrie, impotence absolue par déformations arthrosiques des pieds très importantes (reste au fauteuil).

Traitement : 4216 S 4 comprimés par jour pendant 2 mois associé à un valium 2 mg.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/8 \quad \text{Pouls } 90 \\ \text{TACR } 64 \quad \text{FO : artériosclérose.} \end{array} \right.$

J 60 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/10 \quad \text{Pouls } 90 \\ \text{TACR } \underline{40} \quad \text{FO : inchangé.} \end{array} \right.$

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Difficiles à apprécier sur le plan clinique mais diminution de la TACR sans diminution de la TA.

OBSERVATION N° 15

Madame Rachel J... - 71 ans

Diagnostic actuel : Hospitalisée à la suite d'une chute avec perte de connaissance, diagnostiqué syndrome lacunaire, pseudobulbaire ; désorientation temporo-spatiale, amnésie.

Malade très active et charmante.

Antécédents : Epilepsie.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 2 mois associé à gardénal et supponéryl.

TA et TACR

:
J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/8 \quad \text{Pouls } 80 \\ \text{TACR } 40 \end{array} \right.$ FO : artériosclérose avec dégénérescence maculaire bilatérale.
Nombreux exsudats à D.

J 60 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/8 \quad \text{Pouls } 88 \\ \text{TACR } 40 \end{array} \right.$ FO : inchangé.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Nuls.
Aucune modification, mais pas d'aggravation (protection).

OBSERVATION N° 16

Madame Marcelle M... - 75 ans

Diagnostic actuel : Artériosclérose cérébrale, activité et intellect très réduits, hospitalisée pour ulcère à la jambe gauche. Examen neurologique normal.

Antécédents : Ascite asséchée par des ponctions répétées, origine éthylique.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 2 mois associé à halopéridol, régime sans sel.

TA et TACR :

J 0	TA 11/7	tachycardie
	TACR 40	FO : artériosclérose banale.
J 60	TA 12 1/2 /8	arythmie
	TACR <u>20</u>	FO : inchangé.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Très progressivement la malade s'est intégrée à la vie du service, bonne cicatrisation de l'ulcère de jambe, et nette diminution de la TACR.

OBSERVATION N° 17

Madame Adrienne Z... - 81 ans

Diagnostic actuel : Angiosclérose cérébrale, avec troubles psychiques
séniles, artérite bilatérale des membres inférieurs.
TACR élevée. Diabète. Marche avec une aide.

Antécédents : Polyarthrite rhumatoïde, hernie hiatale.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 2 mois
associé à glucidoral, supponéryl, valium.

TA et TACR :

J 0	TA	14/8	Pouls 80
	TACR	40	FO : artériosclérose. Papilles normales.
J 60	TA	16½/10	Pouls 90
	TACR	42	FO : inchangé.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Médiocres.
Périmètre de marche autonome augmenté, mais malade
ayant toujours des plaintes hypocondriaques, pas
de modification du FO ni de modification notable de
la TACR.

OBSERVATION N° 18

Madame Suzanne P... - 75 ans

Diagnostic actuel : Malade sénile, hospitalisée pour un ulcère variqueux à la jambe droite (greffe de peau en mai 1971).
Examen neurologique et motricité normaux, incontinence d'urine.

Antécédents : aucun.

Traitement : 4216 S 6 comprimés pendant 2 mois plus régime sans sel.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 14/9 \quad \text{Pouls } 72 \\ \text{TACR } 32,8 \text{ FO : artériosclérose, à D début de} \\ \text{dégénérescence maculaire.} \end{array} \right.$

J 60 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 10/6 \\ \text{TACR } 30 \quad \text{FO : à D idem} \\ \text{à G exsudats autour de la} \\ \text{région maculaire.} \end{array} \right.$

Tolérance : Bonne.

Résultats : Bons.
Bonne adaptation dans le service, plus d'incontinence mais pas d'amélioration du FO.

OBSERVATION N° 19

Madame Stylitte P... - 88 ans

Diagnostic actuel : Légers troubles psychiques, amnésie rétrograde, désorientation temporo-spatiale, hypertension du sujet âgé, chez une malade charmante ne pouvant plus vivre seule, motricité normale.

Antécédents : Ostéoporose.
Déformation arthrosique des orteils.

Traitement : 4216 S 6 comprimés par jour pendant 1 mois associé à calcium, phosphore, durabolin.

Tolérance : Excellente.

Résultats : 1 mois après le début du traitement poussée hypertensive traitée par hypotenseur.

OBSERVATION N° 20

Madame Elisabeth P... - 79 ans $\frac{1}{2}$

Diagnostic actuel : Hospitalisée pour une perte de connaissance brutale durant 1 heure, sans signe déficitaire, ni morsure de la langue, polynévrite diabétique associée. HTA suivie depuis 1966.

Antécédents : Cholécysectomie.
Gastro-entérostomie.
Artérite des membres inférieurs depuis 3 ans.

Traitement : 4216 S 6 comprimés pendant 1 mois
associé à synacthène, glifanan, myolastan
(sciatique).

TA et TACR

:
J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA} \quad 12/7 \quad \text{Pouls régulier} \\ \text{TACR} \quad 40 \end{array} \right.$ FO : à D dégénérescence maculaire
et artériosclérose très im-
portante, remaniement réti-
nien avec pigments.

J 30 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA} \quad 14/9 \\ \text{TACR} \quad 40 \end{array} \right.$ FO : artériosclérose toujours très
marquée avec dégénérescence
rétinienne.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Marche à petits pas au début, puis marche normale
après rééducation où la malade est très coopérante
et très sociable comme dans le service. TACR restée
à 40 malgré une minima augmentée, pas de modifica-
tions du FO.

OBSERVATION N° 21

Madame Léonie R... - 79 ans

Diagnostic actuel : Séquelles hémiplegie gauche récente, HTA contrôlée, diminution de la force musculaire au bras G, pas de réflexe ostéo-tendineux achilléen G, cutané plantaire en extension à G.

Antécédents : 1969 coma suivi d'hémiplegie droite ayant totalement régressé.

Traitement : 4216 S 6 comprimés pendant 7 semaines associé à valium 2, régime sans sel.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 17/8 \\ \text{TACR } 31 \end{array} \right.$ FO : papilles normales, artères rétrécies, nombreux exsudats disséminés très importants.

J 50 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 15/8 \\ \text{TACR } 30 \end{array} \right.$ FO : artériosclérose, plus d'exsudats.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Progression très régulière en rééducation, marche seule, même sans canne, force musculaire égale aux deux bras.
FO très amélioré.
La malade rentre chez elle, se sentant capable de rester seule.

OBSERVATION N° 22

Madame Henriette B... - 75 ans

Diagnostic actuel : Troubles psychiques de l'angiosclérose diffuse, hypertension artérielle associés à une polypnée permanente.

Antécédents : Crises d'asthme?

Traitement : 4216 S 6 comprimés associé à caréna.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Poussée d'insuffisance cardiaque et respiratoire nécessitant un changement important dans le traitement.

OBSERVATION N° 23

Madame R... - 78 ans

Diagnostic actuel : Artériosclérose cérébrale et oculaire, TA 15/10.

Antécédents : Gonarthrose.

Traitement : 4216S 6 comprimés.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Transfert de la malade en chirurgie pour une fracture du col du fémur.

OBSERVATION N° 24

Monsieur Del... - 68 ans

Diagnostic actuel : Malade hypertendu (19/9) à son arrivée dans le service, mis sous 4216 S comme protection cérébrale.
FO altéré. Psychisme normal.

Antécédents : Traumatisme de la hanche gauche.
Images de Paget anciennes sur l'hémibassin droit.

Traitement : 4216 S 4 comprimés pendant 10 semaines
associé à glifanan, valium, sonéryl, régime normal.

TA et TACR :

J 0 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 17 \frac{1}{2} / 9 \\ \text{TACR } 35 \end{array} \right.$ FO : papilles normales artérioscclérose début de dégénérescence maculaire.

J 70 $\left\{ \begin{array}{l} \text{TA } 16/9 \\ \text{TACR } 28 \end{array} \right.$ FO : petite diminution de la dégénérescence maculaire.

Tolérance : Excellente.

Résultats : Bons.
Nette diminution de la TACR, amélioration du fond d'oeil.

OBSERVATIONS	AGE SEXE	DIAGNOSTIC	AFF. ASSOCIEES	ANTECEDENTS	TRAITEMENTS ANTERIEURS	TRAITEMENT HYDROSARPAN 711		TRAITEMENTS ASSOCIES	EXAMEN NEUROLOGIQUE MOTRICITE	
						Poso-	Durée		Avant	Après
Obs n° 1	83 ans F	artériosclérose léger affaibl. intellectuel	ins.hépatique	tumeur du colon G opéré il y a 25 ans	soluritrine papavérine hydergine	4 cp	3 mois	sonéryl valium phosphalugel	normal	normal
Obs n° 2	71 ans F	vertiges hypoacousie à G	ins.hépatique	cholécystec. T.pulm.Tent. autolyse	dogmatil soluritrine papavérine	4 cp	2 mois	sécobarbital dycholium	ex.neuro.NI vertiges	nette di- nution de vertiges
Obs n° 3	57 ans F	hémiplégie G spasmodique signes cérébelleux G.	HTA	hystérectomie pour fibrome	soluritrine papavérine hydergine	4 cp	3 mois	régime sans sel	déficit gauche	bonne récupé- ra
Obs n° 4	69 ans F	crises de confusion mentale avec éthy- lisme	HTA psoriasis	psoriasis éthylisme	pervincamine	6 cp	3 mois	vitamines B1 B6	normal	normal
Obs n° 5	83 ans F	bradypsychie sénile désorientation TS	HTA	rein gauche muet à l'UIV	rutine papavérine hydergine	6 cp	1 mois	Tofranil 10mg	normal	transfert pour frac- ture col- fémur
Obs n° 6	85 ans F	angiospasme légère désorient. TS	insuff. card. gauche		rutine papavérine hydergine	6 cp		valium	marche difficile	
Obs n° 7	80 ans F	léger ralent. intellectuel	HTA PCE	T pulmonaire ulcère de jambe	rutine papavérine hydergine calcium	6 cp	3 mois	régime sans sel	excellent	excellen
Obs n° 8	85 ans F	artériosclérose artérite MI	poussées hypertensives	amputation du MID	praxilène anticoagulant	6 cp	4 mois	hémoclar pindione	motricité nulle paresth. mbre amp.	mise au fauteuil disparit
Obs n° 9	80 ans F	affaibl. psychique sénile-artériosclé- rose- importants vertiges	parkinson	ostéoporose fracture du col fémur D	papavérine hydergine nozinan valium	4 cp	3 mois	atrium artane théralène sonéril lasilix	marche avec 1 canne vertiges acouphènes	améliorés
Obs n° 10	72 ans F	artérioslérose chute sans PC	HVG HTA	hémiplégie G regressée	aldomet	6 cp	2 mois	tofranil 10mg vit. c	impotence MI	très amé- rée en ré- ducation
Obs n° 11	78 ans F	sénilité désorient. TS troubles psy- chiques	HTA	ulcères variqueux cheville G	régime sans sel hydergine	6 cp	2 mois	régime sans sel	normal	
Obs n° 12	73 ans F	aphasie séquelles hémiplé- gie D spasmodique	parkinson HTA	encéphalite en 1917	pervincamine hydergine	6 cp	2mois½	artane glifanan	Babinski à D marche avec 1 aide	marche s- avec une canne

PSYCHISME		AUTRES SIGNES		EXAMEN OPHTALMO TACR - FO		TA — POULS		TOLE- RANCE	RESULTATS GLOBAUX
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après		
condrie	très améliorée	RAS	RAS	35 artériosclé- rose	28 FO inchangé	14/7 90	16/9 90	E	excellents
at dépressif gère amnésie	amélioré peu modifiée	RAS	RAS	40 1 tache de capillarose dans la rég. maculaire G	40 papilles N1 macul. N1	15/9 75	13/7 75	E	bons
tiété	bon	incontinence	améliorée	89 artères fili- formes avec gaine blanche s du croise- ment bila.	74 artères moins rétré- cies	19/12 88	20 /10 90	B	excellents
ises de fusion men- e	disparition des crises	légère in- continence	plus d'in- continence	28 papilles nettes	28 FO normal	15/9 84	15/9 80	E	bons
at dépressif orienta- on TS ésie	amélioré pas de change- ment inchangée	RAS	RAS	64 artères pâles		20/10	16/8	E	traitement interrompu pour transfert fracture du col
s moyen				52 artériosclé- rose capillarose		18/10		E	acc.vasc.cér. décédée
ésie de tation	inchangée	souffle carotidien	idem	40 rétinite hypertensive 1er stade	55 FO inchangé	15,5/7 76	18/10 80	B	nuls
cellent	excellent	pouls pédieux + G	pouls pédieux + G	32 à G artério- sclérose papilles N1	35 à G zone ex- sudative en plus	16/7 78	14/9 72	B	médiocres
ence sé- e	peu amélioré moins revendica- tive	RAS	RAS	40 artériosclé- rose amorce exsu- dat à D	40 artériosclé- rose mais plus d'exsu- dat	15/8 86	13½/9 80	E	bons
ragmatisme	coopération sociabilité	petit SS de pointe ex. cardiaque	pas de souffle	81 hémorragie à D rétinite hypertensive 2e stade	64 nbreux exsu- dats plus d'hémorragie	16/8 98	17/10 90	E	bons
dypsychie				52 rétinite nbx exsudats artères ré- trécies		17/8 90		B	traitement interrompu poussée hypertensive++ → hypotenseurs
dance hypo- driacque	améliorée coopération accrue	RAS	RAS	35 artériosclé- rose	52 FO inchangé	17/10 80	16/8 80	E	bons

OBSERVATIONS	AGE SEXE	DIAGNOSTIC	AFF. ASSOCIEES	ANTECEDENTS	TRAITEMENTS ANTERIEURS	TRAITEMENT HYDROSARPAN 711		TRAITEMENTS ASSOCIES	EXAMEN NEUROLOGIQUE MOTRICITE	
						Poso- logie	Durée		Avant	Après
Obs n° 13	83 ans F	chute avec perte de connaissance	IC HTA	HTA depuis 2 ans	pervincamine caréna	6 cp	2mois½	aldactone régime sans sel	normal	normal
Obs n° 14	80 ans F	sénilité	déformations arthrosiques des pieds		rutine papavérine	4 cp	2 mois	valium 2	ne marché pas mise au fauteuil	idem
Obs n° 15	71 ans F	syndrome lacunaire pseudobulbaire	arythmie	épilepsie	nicyl papavérine hydergine	6 cp	2 mois	gardénal	motricité normale Babinski bilatéral	inchangé
Obs n° 16	75 ans F	artériosclérose cérébrale	ulcère de jambe	ascite assé- chée éthyl	trivastal halopéridol	6 cp	2 mois	halopéridol régime s/sel	ex.neuro. normal	normal
Obs n° 17	81 ans F	artériosclérose artérite des MI	diabète	polyarthrite rhumatoïde	praxilène trivastal	6 cp	2 mois	glucidoral supponéryl	marche avec l aide	périmètre autonom augmenté
Obs n° 18	75 ans F	sénilité (vivant seule)	ulcère variqueux jambe D	aucun	greffe cuta- née p/l'ul- cère	6 cp	2 mois	régime s/sel	normale	normale
Obs n° 19	88 ans F	légère HTA du su- jet âgé	ostéoporose arthrose	pleurésie	lucidril	6 cp	1 mois	calcium phosphore durabolin	normale	normale
Obs n° 20	79ans½F	perte de connais- sance sans signe déficitaire + po- lynévrite diabé- tique	HTA artérite MI sciatique	cholécystec- tomie gastro- entérostomie	vitamino- thérapie rutine papavérine	6 cp	1 mois	synacthène myolastan glifanan	marche à petits pas	marche s normale
Obs n° 21	79 ans F	séquelles hémiplé- gie gauche	HTA	coma + héli- plégie ayant régressé	iskédyl rutine papavérine	6 cp	1mois¾	régime s/sel valium	marche avec l canne 60 - 100 M FM bras G	marche s FM norm
Obs n° 22	75 ans F	sénilité HTA	polypnée permanente	asthme	caréna	6 cp	1 mois	caréna	normal	normal
Obs n° 23	78 ans F	artériosclérose	gonarthrose		rutine papavérine	6 cp	1 mois		moyen	idem coopérat
Obs n° 24	68 ans H	protection de l'hypertension	images de Paget héli- bassin D	traumatis- me hanche gauche		4 cp	2mois½	glifanan valium sonéryl	rotation hanche G	pas de m dificati

PSYCHISME		AUTRES SIGNES		EXAMEN OPHTALMO TACR FO		TA — POULS		TOLE- RANCE	RESULTATS GLOBAUX
Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après		
teinte de intellect dérée	intégration dans le ser- vice	RAS	RAS	40 papilles Nl signe du croisement	56 FO inchangé	17/8 80	18/11 90	E	nuls
orienta- on temporo- atiale .de la mé- ire	légère améliora- tion	incontinence	inchangée	artériosclé- rose 64	idem 40	15/8 90	15/10 90	E	bons
nésie et sorientation	activité accrue bon contact	petit SS à l'apex	non retrou- vé	40 dégénérescen- ce maculaire bilat.	40 inchangé	15/8 80	15/8 88	E	nuls
n	bon	ulcère à la jambe G	cicatrisa- tion rapi- de	40 artériosclé- rose	20 FO inchangé	11/7	12½/8 arythmie	E	bons
ndance pocondriaque	non modifiée	RAS	RAS	40 artériosclé- rose papilles Nl	42 inchangé	14/8 80	16½/10 90	E	médiocres
ertie	début d'adaptation	incontinence	plus d'in- continence	32,8 à D début dé- générescence mac.	30 sans change- ment	14/9 72	10/6 80	E	bons
nésie trograde	intégration dans le servi- ce	RAS	RAS	52 artériosclé- rose exsudat para- maculaire	44 capillarose	18/10	15/9 80	E	traitement interrompu poussée HTA → hypotenseur IM
n	demande à ren- trer chez elle	RAS	RAS	40 dégénérescen- ce maculaire	40 idem	12/7	14/9	E	bons
n	rentre chez elle	sonde par ré- tention	RAS	31 artères ré- trécies nbx exsudats	30 plus d'exsu- dat	17/8	15/8	E	bons
n	bon	RAS	RAS	28 artériosclé- rose banale		18/10		E	traitement interrompu poussée IC
.psychiques niles	idem	RAS	RAS	52 artériosclé- rose		15/10		E	traitement interrompu transfert pour fracture du col du fémur
n	bon	RAS	RAS	35 artériosclé- rose début dégénérescen- ce maculaire	28 petite rota- tion de la d dégénérescen- ce	17½/9	16/9	E	bons

**EXPRESSION SYNTHÉTIQUE
DES DONNÉES DES OBSERVATIONS**

RESULTATS GLOBAUX

Sur le total de 24 observations, le traitement par le 4216 S a été interrompu cinq fois :

- 2 fois à la suite d'un transfert en chirurgie pour fracture du col du fémur
- 1 fois pour une poussée d'insuffisance cardiaque
- 2 fois pour des poussées hypertensives.

Sur les 19 cas restants, on peut définir les résultats globaux suivants :

excellents	2 cas	} 13 cas
bons	11 cas	
médiocres	2 cas	
nuls	3 cas	
décès	1 cas	
(accident vasculaire cérébral)		

Ces résultats exprimant la synthèse des différents éléments que l'on a appréciés (psychisme - motricité - examen neurologique - TA - FO et TACR..).

ANALYSE DES RESULTATS

I - ETUDE DU RETENTISSEMENT SUR LA TENSION ARTERE CENTRALE DE LA RETINE

On note une nette amélioration de la TACR dans 8 observations (obs 1-3-10-14-16-18-21-24)

Au total sur 18 cas

	diminuée	→ 8 cas
<u>TACR</u>	inchangée	→ 5 cas
	augmentée	→ 5 cas

Par rapport à la tension humérale

- baisse de la TACR :

- 2 fois sans changement de la minima
- 2 fois parallèlement à une baisse de la minima
- 4 fois malgré une hausse de la minima

- augmentation de la TACR :

- 1 fois malgré une baisse de la minima
- 4 fois parallèlement à une augmentation de la minima

II - ETUDE DU FOND D'OEIL

Dans six observations le F.O est amélioré (obs n° 2-3-9-10-21-24) sous 4216 S.

Amélioration portant essentiellement sur les exsudats, les capillaro-ses et hémorragies.

Sur les F.O contrôlés seul l'un d'eux s'est aggravé (obs n° 8) malgré le traitement.

III - RETENTISSEMENT TENSIONNEL

On ne note pas de baisse notable de la tension artérielle humérale. On a constaté deux poussées tensionnelles (obs 8 et 7) que le traitement n'a pas évitées.

IV - ACTION SUR LES TROUBLES MOTEURS

Le traitement par le 4216 S permet une coopération efficace avec la kinésithérapeutique, il donne aux malades la volonté de progresser et facilite leur rééducation quotidienne.

Sur les 8 observations ayant un déficit moteur, on note cinq très bons résultats (obs n° 3-10-12-17-21), avec autonomie des malades, et 1 cas amélioré (obs 20).

V - ACTIVITE DU 4216 S SUR LES TROUBLES PSYCHIQUES

Dans l'ensemble les malades soumis au traitement 4216 S en ont tiré profit sur le plan psychique et relationnel.

Nette amélioration des états dépressifs (obs n° 2-5) des tendances hypocondriaques (obs n° 12-17), de l'anxiété (obs n° 3).

Amnésie et désorientation temporo-spatiale n'ont pratiquement pas changé sous traitement.

L'apraxie (obs n° 10 et 18) a été améliorée.

Dans l'observation n° 4, disparition totale des crises de confusion mentale depuis l'institution du traitement.

En l'absence de tests psychométriques objectivant l'évolution des troubles psychiques, notre appréciation est basée sur les confrontations des impressions de l'équipe soignante en contact journalier avec les malades.

Le traitement par le 4216 S les mobilise, ils s'intègrent plus facilement dans la vie du service, vont en ergothérapie.

Au total sur 15 cas présentant des troubles psychiques :

- 3 cas de disparition des troubles
- 8 cas d'amélioration nette
- 4 cas sans évolution

VI - ACTION DU 4216 S SUR LES TROUBLES NEURO-SENSORIELS

Les observations n° 2 et 9 font état d'une nette diminution des vertiges, et d'une disparition des acouphènes (obs n° 9).

TOLÉRANCE

Vu les nombreuses expérimentations avec contrôle biologique témoignant de la bonne tolérance du produit, nous n'avons pas fait de bilan successif biologique, nous nous sommes limité à une observation clinique quasi quotidienne.

A noter (obs n° 3) le premier jour du traitement après la prise de deux comprimés, un léger malaise avec pâleur, sueurs, non renouvelé durant le traitement la posologie ayant été atteinte progressivement.

Par ailleurs, chez tous les autres malades, la tolérance a été excellente.

CONCLUSIONS

Notre étude a porté sur le traitement par le 4216 S des vasculopathies cérébrales chez des sujets hypertendus, athéromateux, dont l'âge varie de 57 à 88 ans, dans le cadre d'un service d'hospitalisation dit de malades chroniques, orienté vers la rééducation motrice et vers une ré-insertion sociale du sujet âgé.

Sur 24 observations, on distingue :

- 13 malades avec prédominance de troubles psychiques, d'angiosclérose cérébrale diffuse
- 2 cas de troubles neuro-sensoriels
- 3 cas d'accidents ischémiques transitoires
- 3 cas de séquelles d'hémiplégie
- 1 syndrome lacunaire
- 1 observation avec crises de confusion
- 1 cas d'artériosclérose seulement au FO.

La posologie a été de quatre à six comprimés de 4216 S administrés par voie orale avec 2 comprimés par prise pendant 1 à 4 mois suivant les cas.

La tolérance a été excellente dans l'ensemble. Nous n'avons pas noté de modifications tensionnelles importantes.

L'efficacité du traitement a été contrôlée par l'étude du FO, de la TACR parallèlement à l'étude clinique et à l'étude du comportement des malades.

Le 4216 S (association Raubasine-Pipratécol)

- dont l'activité a été objectivée
 - par son étude pharmacologique : potentialisation réciproque de l'action de ses deux constituants
 - par des mesures de débit sanguin cérébral (débit augmenté de 35 % après traitement avec revascularisation préférentielle de la substance grise + 72 %) et par des mesures rhéocéphalographiques.

- a confirmé son efficacité clinique durant notre étude :

Sur les 19 cas ayant pu faire l'objet de contrôles avant, pendant, et après traitement, on note :

- 2 cas d'excellents résultats
- 11 cas de bons résultats
- 2 cas de résultats médiocres
- 4 cas de résultats nuls

Dans l'ensemble le traitement par le 4216 S a apporté aux malades un bien-être certain tant sur le plan personnel que relationnel:

- amélioration du FO, des troubles sensoriels et une certaine protection de la TACR
- amélioration des troubles du comportement et des troubles thymoaffectifs
- coopération accrue en kinésithérapie permettant de très bonne récupérations motrices. Cette mobilisation des malades permettant leur insertion dans la vie du service, première étape pour certains d'une réinsertion sociale.

Vu, le Président de Thèse

Professeur BUGE

Vu, le Doyen

Professeur FOURNIER

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - SIMONE DE BEAUVOIR

La vieillesse - Gallimard 70

2 - PAILLAT P.

Aspects socio-économiques et socio-professionnels de la vieillesse

Confrontations psychiatriques n°5 - 1970

3 - DRY J.

Biologie du vieillissement normal et pathologique.

Confrontations psychiatriques n° 5 - 1970

4 - LAUBIE (M) et LE DOUAREC (JC)

Etude pharmacologique du Pipratécol et d'une association médicamenteuse Pipratécol-Raubasine.

Arzneimittel - Forschung, 1969.

5 - KRONEBERG (G) et ACHELIS (J.D)

Arzneimittel - Forschung, 1954.

6 - SCHMITT (H)

Thérapie 1957 - XII 274

1958 - XIII 246.

7 - Dr. L. CROCQ - Paris

Note sur les tests psychométriques

Non parue

8 - Dr. BORNSTEIN - Paris

Intérêt thérapeutique de l'Hydrosarpan 711 dans les états dépressifs et la pathologie psychiatrique du présénium.

Communication aux annales Méd. psych.

Juillet 1970

9 - Pr. PIERI - Marseille

Traitement des formes sévères d'artériopathies périphériques et cérébrales par un nouveau médicament circulatoire.

Gazette Médicale.

Suppl. Thérapeutique

T, 75 n° 23 25.9.68

10 - Pr. BERNARD - Paris

L'Hydrosarpan 711 en pathologie vasculaire.

Cahiers Méd. Lyonn.

T, 44 n° 27 20.11.68, pp.2963. 2968

11 - Pr. RICHIER - Rennes

Expérience clinique d'Hydrosarpan 711 dans diverses affections vasculaires graves.

Ouest Médical.

21e année, n° 22, 25.11.68 pp.1492.1495

12 - Pr. LEFEBVRE, Dr. CROCQ - Paris

Traitement des manifestations psychiques de l'insuffisance circulatoire cérébrale chronique

Etude clinique et psychométrique.

Semaine des Hopit.

45e année, n° 5, 26.1.69 pp 312.317

13 - Dr. BOCHOT - Nice

L'apport de l'Hydrosarpan 711 dans la rééducation des malades atteints d'artériopathies cérébrales.

Vie Médicale.

1 avril 1969

14 - Drs. CHATIN, TOURAINE - Lyon

Hydrosarpan 711 en Gériatrie.

Vie Médicale.

4 Mai 1969

15 - Sce ROUSSEAU - Poitiers

Essais cliniques de l'Hydrosarpan 711 dans 30 cas de vasculopathies cérébrales et périphériques.

Bordeaux Médical.

n° 5, Mai 1969

16 - Dr. OLLIER - Nice

Hydrosarpan 711 dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux et des troubles de la sénescence.

Vie Médicale

Octobre 1969

17 - Dr. CHATIN, (Service du Pr G. VIGNON)

Traitement médical des affections vasculaires cérébrales du sujet âgé.

Volume thérapeut. Bichat 69 - Semaine des Hôpitaux

n° 9, Nov. 69 pp. 885.887

18 - Dr. ALAVOINE - Rochefort

Action d'Hydrosarpan 711 dans les surdités de perception provoquées par des traumatismes sonores.

Médecine interne

Vol, 4, n° 12 Décembre 1969

19 - Pr. GROS, FREREBEAU - Montpellier

Mesures du débit sanguin cérébral au cours des accidents vasculaires cérébraux ischémiques traités par Hydrosarpan 711.

Gazette Médicale de France

T, 77, n° 1, 5 mai 1970

20 - Dr. JACQUINOT et DEVINOY - Paris

Intérêt de la répétition des examens rhéo-encéphalographiques.

Semaine des Hôpitaux

46e année n° 3, mars 1970, pp. 293.301

21 - Dr. BATISSE - Paris

Essais cliniques d'hydrosarpan 711 dans le traitement des surdités d'oreille interne.

Médecine praticienne

n° 389, mars 70

22 - Pr. GARCIN - Marseille

Essais cliniques de l'hydrosarpan 711 en pathologie O. R. L.

Journal Français d'oto-rhino-laryng.

n° 4, 20.4.70

23 - Dr. MENIER et MOUROT

Indication privilégiée de l'Hydrosarpan 711 en psychiatrie : la thymie dépressive.

Actualité thérapeut. Information psych. ,

T, 46, n° 7 10.9.70

24 - Drs. LABAYLE, LARVARON - Paris

Action d'Hydrosarpan 711 sur les acouphènes.

Gazette médicale de France.

n° 33, 15.12.70

25 - Pr. MOUNIER - KUHN et COLL.

Action régulatrice d'une association Raubasine - Pipratécol sur les liquides labyrinthiques du chat.

Communication de la Société de biologie.

22 juin 1970

26 - Drs. LEREBELLER, ROUGIER-HOUSSIN - Bordeaux

Traitement de la dégénérescence maculaire par Hydrosarpan 711.

Archives Ophtalmol.

1971, T, 30 n° 6-7, pp. 547. 556

27 - Dr. MARRIQ - Marseille

Gériatrie. Baltimore.

Communication.

8e congrès de Géront. 24-29.8.69

28 - Dr. LABAYLE - Paris

Où en est le traitement des bourdonnements d'oreilles ?

Volume therap. des Entr. de Bichat

1971, pp. 212. 213

29 - Dr. CROCQ - Paris

Méthodologie et contrôle psychométrique de l'efficiencce mentale du 3e âge.

Exposé oral.

6è congrès Européen géront. Berne 9. 9. 1971

